

" PEPTIDES POSSÉDANT NOTAMMENT UNE ACTIVITÉ ANTI-ANGIOGÉNIQUE ET LEURS APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE "

L'invention se rapporte à des peptides possédant notamment une activité anti-angiogénique et à leurs applications en thérapeutique.

Les recherches des inventeurs concernant des peptides thérapeutiquement actifs les ont amené à élaborer des constructions qui se sont révélées de grand intérêt au regard de leurs propriétés anti-angiogéniques.

L'invention vise donc de tels peptides et la mise à profit de leurs propriétés thérapeutiques pour élaborer des médicaments. Elle vise ainsi les compositions pharmaceutiques renfermant ces peptides à titre de principe actif. Elle vise également l'utilisation de ces peptides pour fabriquer des médicaments à effet anti-angiogénique, pour le traitement de pathologies liées à une hypervascularisation.

Les peptides selon l'invention sont caractérisés en ce qu'il s'agit de peptides cyclisés, répondant à la séquence

SEQ ID N°1 : X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>RGDX<sub>3</sub>FGX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LLFIHFX<sub>6</sub>IGSX<sub>7</sub>HSX<sub>8</sub>IX<sub>9</sub>

dans laquelle :

- les lettres sans indice numérique correspondent aux acides aminés définis par le code international à une lettre.
- X<sub>1</sub> est soit un G soit un GG dont l'extrémité amino-terminale est libre, alkylée, acylée, notamment acétylée, ou comporte un groupe de marquage comme le groupe biotinyle,
- X<sub>2</sub> est soit un C, auquel cas X<sub>2</sub> = X<sub>4</sub>, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X<sub>2</sub> est capable de former un pont lactame avec X<sub>4</sub>, l'un de X<sub>2</sub> ou X<sub>4</sub> étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

- $X_3$  est soit un motif M, soit un motif nor-Leucine
- $X_5$  est soit un motif, soit une succession de deux motifs di-, tri- ou tetra-peptidiques composée de G ou d'une combinaison de G et de S, comme GG, GGG, GGGG, GGS, GGGS, GGSGGS, ou encore  $X_5$  est un motif C dont la chaîne latérale (fonction thiol) sert de point de liaison covalente avec un groupe 3-nitro-2-pyridinesulfényle (Npys; Drijfhout et al., 1988 Int J Peptide protein Res, 32:161-166) situé sur l'extrémité N-terminale de l'acide aminé suivant (L),
- $X_6$  est soit un motif R, soit un motif K
- $X_7$  est soit un motif R, soit un motif K
- $X_8$  est soit un motif R, soit un motif K
- $X_9$  est un acide aminé aliphatique (comme G, ou A) dont l'extrémité C-terminale est amidée.

Ces peptides comportent de 25 à 35 acides aminés.

Un peptide de ce type répond à la séquence

SEQ ID N°2 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFIHFRIGSRHSRIG (\*indique un pont disulfure reliant les deux motifs C).

D'autres peptides sont tels que définis ci-dessus et présentent un groupe alkylé à leur extrémité N-terminale.

Dans d'autres peptides encore, un ou plusieurs acides aminés sont remplacés par leur forme dextrogyre (Daa).

D'autres peptides selon l'invention répondent à la SEQ ID N°1 ci-dessus, mais comportent une ou plusieurs liaisons peptidiques pour former des bioisostères. On citera par exemple la réduction d'un pont amide en  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ , ou une réaction de rétro-inverso, tels que définis par Goodman et Ro (1995, dans Burger's Medicinal Chemistry. Fifth ed vol.1 pages 803-861, édité par ME Wolff).

Comme variants du peptide de séquence SEQ ID N°2 exposant le motif RGD par un pont disulfure entre deux cystéines, on citera les peptides de séquences SEQ ID N°3 à 10:

SEQ ID N°3 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLRIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°4 : GG\*CRGDMFG\*CGG-LFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°5 : GG\*CRGDMFG\*CGGSLFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°6 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFIHFKIGSRHSRIG  
SEQ ID N°7 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFIHF<sup>N</sup>RIGSRHSRIG (<sup>N</sup>R représentant un motif N-alkylarginine)  
SEQ ID N°8 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLSRHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°9 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLSIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°10 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFRHFRIGSRHSRIG

D'autres peptides de l'invention comportent une séquence

SEQ ID N°11 : X-R-G-D-M-F-GX'

exposant le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine.

Des peptides préférés de ce groupe répondent aux séquences

SEQ ID N°12 à SEQ ID N°23 :

SEQ ID N°12 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGCRHSRIG  
SEQ ID N°13 : GGXRGDMFGX'GGLLFIFFRIGCRFSRIG  
SEQ ID N°14 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°15 : GGXRGDMFGX'GGLLRIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°16 : GGXRGDMFGX'GG-LFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°17 : GGXRGDMFGX'GGSLFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°18 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFKIGSRHSRIG  
SEQ ID N°19 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHF<sup>N</sup>RIGSRHSRIG (<sup>N</sup>R représentant un motif N-alkylarginine)  
SEQ ID N°20 : GGXRGDMFGX'GGLLSRHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°21 : GGXRGDMFGX'GGLLSIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°22 : GGXRGDMFGX'GGLLFRHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°23 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG

Lesdites séquences peuvent être modifiées, c'est-à-dire correspondre au peptide natif mais comporter un ou plusieurs

acides différents, modifiés chimiquement, dès lors que ces modifications n'affecte pas la fonction recherchée. On citera notamment le remplacement de Met par nor-Leu, Arg par N-alkyl Arg, qui permet en particulier de stabiliser la construction. Ces modifications comprennent également un groupe acyle, notamment acétyle en N-terminal.

Les peptides de l'invention sont encore caractérisés en ce qu'ils induisent l'apoptose de cellules endothéliales humaines exprimant les récepteurs  $\alpha V\beta 3$ .

Ils sont en outre avantageusement caractérisés en ce qu'ils subissent une endocytose par des cellules endothéliales humaines exprimant les récepteurs  $\alpha V\beta 3$ , se localisent au niveau du compartiment mitochondrial et exercent un effet mitochondriotoxique.

Lorsqu'on met en contact un peptide tel qu'élaboré ci-dessus, ou tel que défini ci-dessus, avec des cellules endothéliales, on observe une reconnaissance spécifique des intégrines  $\alpha V\beta 3$  à la surface des cellules endothéliales, ce qui permet l'endocytose du peptide chimère. Une fois internalisé, le peptide se localise transitoirement dans les lysosomes, comme montré en microscopie confocale et se distribue progressivement dans le compartiment mitochondrial.

On notera que la spécificité des peptides de l'invention résulte de l'ajout de la partie mitochondrio-toxique à des ligands des intégrines pour exercer une toxicité par la voie de la mitochondrio-toxicité, les ligands des intégrines étant présents à des fins de ciblage et n'ayant pas eux-mêmes d'activité angiostatique.

Comme illustré par les exemples donnés ci-après, le traitement de cellules endothéliales primaires humaines avec des doses de peptides de l'ordre du micromolaire conduit à une dissipation du potentiel transmembranaire mitochondrial ( $\Delta\psi_m$ ), à la libération de cytochrome c mitochondrial, à l'exposition

de phosphatidyl-sérine et à la condensation de chromatine nucléaire.

Ces constructions peptidiques présentent l'avantage d'une absence de toxicité sur les cellules  $\alpha V\beta 3$  négatives.

L'invention vise donc également la mise à profit de ces propriétés pour induire sélectivement PMM et l'apoptose de cellules endothéliales angiogéniques dans le cadre de stratégies thérapeutiques, notamment anti-cancer, traitement de la polyarthrite, de la rétinopathie diabétique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un peptide, tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions se présentent avantageusement sous les formes galéniques appropriées pour leur administration par voie injectable.

On citera en particulier les solutions injectables destinées à une administration par voie intra veineuse.

L'invention vise en outre l'utilisation de constructions peptidiques telles que définies ci-dessus pour fabriquer des médicaments anti-angiogéniques pour le traitement de pathologies dues à une hypervascularisation.

On citera en particulier le traitement de tumeurs solides telles que les tumeurs pulmonaires, les adénomes, les mélanomes, les cancers de la prostate, du sein, du colon, du pancréas, les ostéosarcomes. L'invention s'applique également au traitement de rétinopathies diabétiques et de polyarthrites.

Les posologies des formes d'administration et les traitements seront déterminés par l'homme du métier en fonction de la pathologie à traiter et de l'état du patient.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront donnés dans les exemples qui suivent se rapportant à la construction SEQ ID N°2 ( ci-après TEAM-VP)

SEQ ID N°2 : GG\*CRGDMFG\*C-GG-LLFIHFRIGSRHSRIG-amide avec ou sans biotine, "\*" indiquant une cyclisation par formation d'un pont disulfure. Il sera fait référence aux figures 1 à 3, qui représentent, respectivement,

- la figure 1, l'analyse de la cytotoxicité sur des cellules endothéliales,
- la figure 2, la reconnaissance du motif CycRGD par les intégrines  $\alpha V\beta 3$ ,
- la figure 3, les effets de TEAM-VP sur des mitochondries isolées et des cellules HUVEC.

Exemples :

**Analyse de la cytotoxicité de TEAM-VP sur cellules endothéliales**

- a. Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 24h avec 5-30  $\mu M$  de peptide CycRGD, LLFIHFRIGSRHSRIG-amide (C4) ou TEAM-VP, puis marquées avec la 7-AAD et analysées par cytométrie en flux (Figure 1a).
- b. Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 24, 48, 72 et 96h avec 15  $\mu M$  de TEAM-VP puis marquées avec la 7-AAD et analysées par cytométrie en flux (Figure 1b).

**Reconnaissance du motif CycRGD par les intégrines  $\alpha V\beta 3$**

a. Analyse de la liaison cellulaire :

Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 45 min à température ambiante avec les peptides suivants : GGCRGDMFGCGG-amide (RGD linéaire), GG\*CRADMFG\*CGG-amide (CycRAD) et GG\*CRGDMFG\*CGG-amide (CycRGD) (0,5 à 2  $\mu M$ ) marqués FITC et analysées par cytométrie en flux (Figure 2a).

b. Chasse du peptide CycRGD par lui-même:

Les cellules HUVEC ont été pré-incubées ou non pendant 30 min à température ambiante avec 200  $\mu$ M de peptide CycRGD non marqué avant ajout de peptide FITC-CycRGD (10  $\mu$ M) pendant 45 min et analysées par cytométrie en flux (Figure 2b).

c. Compétition pour les sites intégrines.:

Les cellules HUVEC ont été pré-incubées ou non pendant 30 min à température ambiante avec 25  $\mu$ M de peptide CycRGD, CycRAD, GRGDS et GRGES avant ajout de peptide FITC-CycRGD (0,5  $\mu$ M), puis analysées par cytométrie en flux (Figure 2c).

d. Corrélation entre expression des intégrines, liaison et toxicité des peptides :

Les cellules HUVEC, HMVECd, MCF-7, MDA, HeLa, HT-29, Jurkat, CEM et PBMC ont été marquées avec les anticorps dirigés contre les intégrines  $\alpha$ V $\beta$ 3 et  $\alpha$ V $\beta$ 5 et analysées par cytométrie en flux. La liaison du peptide CycRGD et l'induction d'apoptose par TEAM-VP sur les différents types cellulaires ont été mesurées (Figure 2d).

+ Etude du processus d'entrée des peptides :

Les peptides FITC-CycRGD et TEAM-VP (FITC) rentrent dans les HUVEC et co-localisent avec les billes de dextran (5h de co-traitement). L'entrée de TEAM-VP et des billes de dextran est inhibée par le traitement Azide de sodium + Déoxyglucose, indiquant une entrée du peptide par endocytose. On n'observe pas d'entrée du peptide FITC-CycRAD dans les HUVEC, ni d'entrée du peptide FITC-CycRGD dans les HeLa.

+ Routage intracellulaire de TEAM-VP :

On observe au confocal des HUVEC traitées avec TEAM-VP pendant 8, 24 et 32h.

TEAM-VP révélé avec la Streptavidine-Texas Red co-distribue avec les lysosomes (anti-Lamp2-FITC) à 8h de traitement et semblerait quitter ces organelles à 24h. TEAM-VP révélé avec la Streptavidine-FITC co-distribue partiellement avec les mitochondries (anti-VDAC) à 24h et totalement à 32h. On

n'observe pas de co-distribution avec l'appareil de Golgi (anti-Golgin) tout au long du traitement.

#### **Effets de TEAM-VP sur des mitochondries isolées et des cellules HUVEC**

##### a. Effet sur les mitochondries isolées :

###### Induction du gonflement mitochondrial :

Les mitochondries isolées ont été incubées avec le peptide CycRGD ou TEAM-VP en présence ou non d'acide bongkrélique (BA, 50 µM), de cyclosporine A (CsA, 10 µM), et de DIDS (8 µM).

###### Induction de la chute de potentiel membranaire mitochondrial :

Les mitochondries isolées ont été incubées avec 1 µM de TEAM-VP ou ses contrôles (C1,C2,C3), marquées au JC-1 et analysées en cytométrie de flux (Figure 3a),

SEQ ID N°24 : C1= GG\*CRADMFG\*CGGLLFIHFRIGSRHSRIGamide

SEQ ID N°25 : C1= GG\*CRGDMFG\*CGGLLFIHFAIGSRHSAIGamide

SEQ ID N°26 : C3= RKKRRQRRGGLLFIHFRIGSRHSRIGamide

##### b. Relargage de cytochrome c :

Les mitochondries isolées ont été incubées avec l'Alaméthicine (5 ug/ml) ou TEAM-VP (10 µM) et le surnageant analysé en Western Blot avec un anti-cytochrome c (Figure 3b).

##### c. Analyse de l'apoptose nucléaire :

Les cellules HUVEC traitées avec TEAM-VP (15-40 µM) en présence ou non d'inhibiteur de caspases pendant 8, 16, 24 et 48h ont été marquées au Hoechst et observées au microscope inversé. Les pourcentages de cellules présentant des noyaux intacts, de stade I ou de stade II sont reportés (Figure 3c).

##### d. Induction du la chute de potentiel membranaire mitochondrial et exposition des phosphatidyl séries in cellula :

Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 24h avec 15 µM de peptide TEAM-VP, CycRGD et C4 puis marquées au JC-1 ou avec

un anti-PARP ou à l'Annexin-V-FITC et analysées par cytométrie en flux (Figure 3d).

+ Relargage cytochrome C in cellula:

Relargage de cytochrome c observé en microscopie après 24h de traitement avec TEAM-VP (10  $\mu$ M) et double marquage des cellules fixées avec un anti-cytochrome c et un anti-VDAC.

+ Chute de potentiel membranaire mitochondrial in cellula:

Chute de potentiel observée au microscope après marquage au JC-1 des cellules HUVEC traitées pendant 16-24h avec 15  $\mu$ M de peptide TEAM-VP.

Modèles animaux :

Les modèles animaux mis en œuvre pour démontrer l'efficacité des produits correspondent à ceux classiquement utilisés (voir notamment Kisher et al., 2001 Cancer Research 61:7669-7674, Galaup et al., 2003 Mol Therapy 7:731-740).

REVENDICATIONS

1. Peptides possédant notamment une activité anti-angiogénique, caractérisés en ce qu'il s'agit de peptides cyclisés, répondant à la séquence

SEQ ID N°1 : X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>RGDX<sub>3</sub>FGX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LLFIHFX<sub>6</sub>IGSX<sub>7</sub>HSX<sub>8</sub>IX<sub>9</sub>

dans laquelle :

- les lettres sans indice numérique correspondent aux acides aminés définis par le code international à une lettre.
- X<sub>1</sub> est soit un G soit un GG dont l'extrémité amino-terminale est libre, alkylée, acylée, notamment acétylée, ou comporte un groupe de marquage comme le groupe biotinyle,
- X<sub>2</sub> est soit un C, auquel cas X<sub>2</sub> = X<sub>4</sub>, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X<sub>2</sub> est capable de former un pont lactame avec X<sub>4</sub>, l'un de X<sub>2</sub> ou X<sub>4</sub> étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.
- X<sub>3</sub> est soit un motif M, soit un motif nor-Leucine
- X<sub>5</sub> est soit un motif, soit une succession de deux motifs di-, tri- ou tetra-peptidiques composée de G ou d'une combinaison de G et de S, comme GG, GGG, GGGG, GGS, GGGS, GGSGGS, ou encore X<sub>5</sub> est un motif C dont la chaîne latérale (fonction thiol) sert de point de liaison covalente avec un groupe 3-nitro-2-pyridinesulfényle situé sur l'extrémité N-terminale de l'acide aminé suivant (L).
- X<sub>6</sub> est soit un motif R, soit un motif K
- X<sub>7</sub> est soit un motif R, soit un motif K
- X<sub>8</sub> est soit un motif R, soit un motif K

X<sub>9</sub> est un acide aminé aliphatique (comme G, ou A) dont l'extrémité C-terminale est amidée.

2. Peptide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la séquence

SEQ ID N°2 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFIHFRIGSRHSRIG (\*indique un pont disulfure reliant les deux motifs C).

3. Peptides selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils sont modifiés par rapport au peptide natif et présentent notamment un groupe alkylé à leur extrémité N-terminale et/ou en ce qu'un ou plusieurs acides aminés sont remplacés par leur forme dextrogyre (Daa) et/ou en ce qu'ils comportent une ou plusieurs liaisons peptidiques pour former des bioisostères, par exemple la réduction d'un pont amide en -CH<sub>2</sub>NH-, ou une réaction de rétro-inverso.

4. Peptides selon la revendication 2, dans lesquels le motif RGD est exposé par un pont disulfure entre deux cystéines, en particulier les peptides de séquences SEQ ID N°3 à 10:

SEQ ID N°3 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLRIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°4 : GG\*CRGDMFG\*CGG-LFIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°5 : GG\*CRGDMFG\*CGGSLFIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°6 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFIHKIGSRHSRIG

SEQ ID N°7 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFIHF<sup>N</sup>RIGSRHSRIG (<sup>N</sup>R représentant un motif N-alkylarginine)

SEQ ID N°8 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLSRHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°9 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLSIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°10 : GG\*CRGDMFG\*CGGLLFRHFRIGSRHSRIG

5. Peptides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils comportent une séquence

SEQ ID N°11 : X-R-G-D-M-F-G-X'

exposant le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine.

6. Peptides selon la revendication 5, caractérisés en ce qu'ils répondent aux séquences SEQ ID N°12 à SEQ ID N°23 :

SEQ ID N°12 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGCRHSRIG  
SEQ ID N°13 : GGXRGDMFGX'GGLLFIFFRIGCRFSRIG  
SEQ ID N°14 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°15 : GGXRGDMFGX'GGLLRIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°16 : GGXRGDMFGX'GG-LFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°17 : GGXRGDMFGX'GGSLFIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°18 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHKIGSRHSRIG  
SEQ ID N°19 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHF<sup>N</sup>RIGSRHSRIG (<sup>N</sup>R représentant  
un motif N-alkylarginine)  
SEQ ID N°20 : GGXRGDMFGX'GGLLSRHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°21 : GGXRGDMFGX'GGLLSIHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°22 : GGXRGDMFGX'GGLLFRHFRIGSRHSRIG  
SEQ ID N°23 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG

7. Peptides selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés qu'ils induisent l'apoptose de cellules endothéliales humaines exprimant les récepteurs  $\alpha$ v $\beta$ 3.

8. Peptides selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils subissent une endocytose par des cellules endothéliales humaines exprimant les récepteurs  $\alpha$ v $\beta$ 3, se localisent au niveau du compartiment mitochondrial et exercent un effet mitochondriotoxique.

9. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un peptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous les formes galéniques appropriées pour leur administration par voie injectable, en particulier sous forme de solutions injectables destinées à une administration par voie intra veineuse.

11. Utilisation de peptides selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour fabriquer des médicaments anti-

angiogéniques pour le traitement de pathologies dues à une hypervascularisation.

12. Utilisation selon la revendication 11, pour la fabrication de médicaments pour le traitement de tumeurs solides telles que les tumeurs pulmonaires, les adénomes, les mélanomes, les cancers de la prostate, du sein, du colon, du pancréas, les ostéosarcomes, le traitement de rétinopathies diabétiques et de polyarthrites.

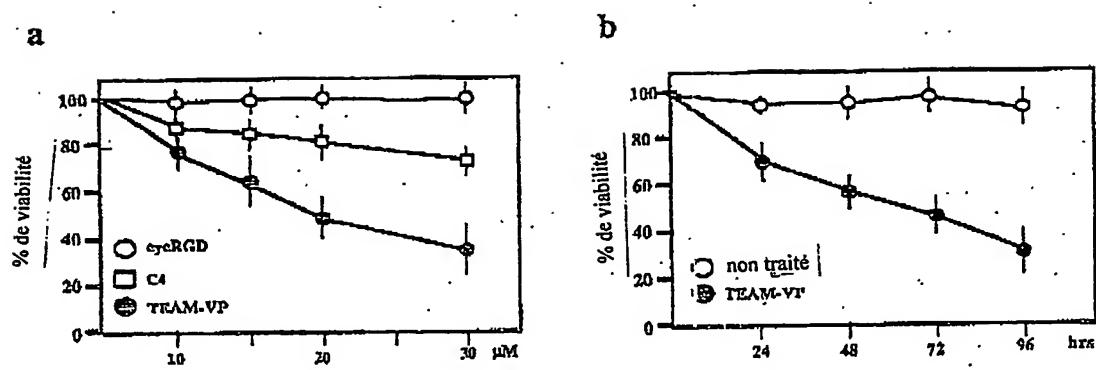


Figure 1

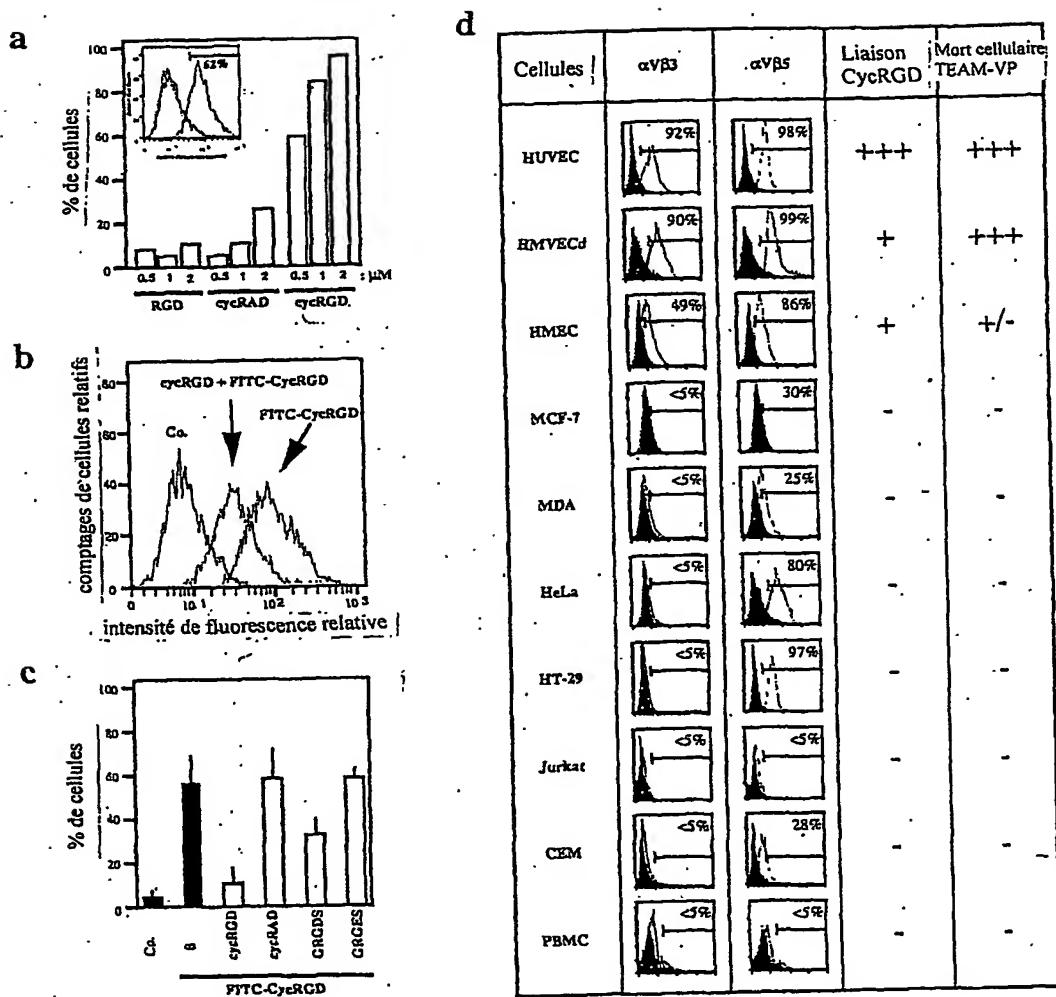


Figure 2

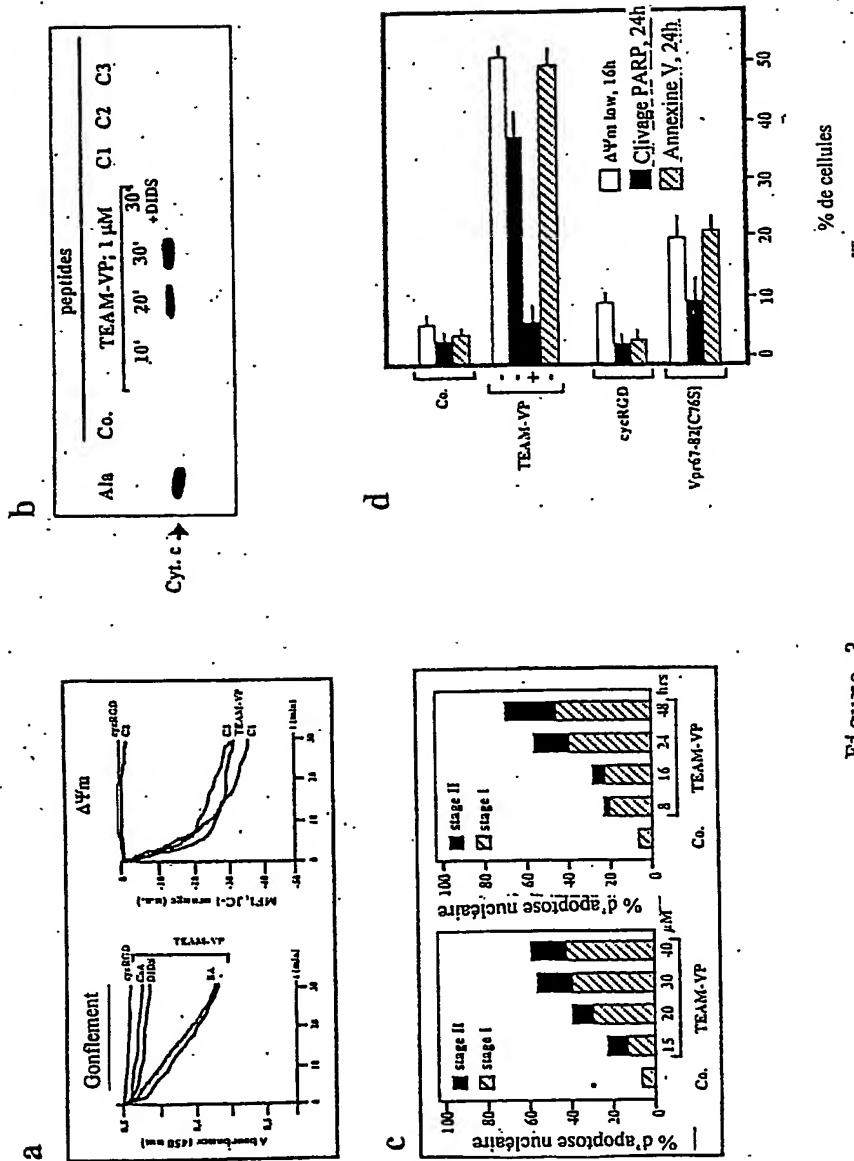


Figure 3

## SEQUENCE LISTING

<110> THERAPTOSIS S.A.

<120> "Peptides possédant notamment une activité anti-angiogénique et leurs applications en thérapeutique"

<130> CP/61114-PCT

<150> FR 02 11 270

<151> 2003-09-25

<160> 30

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 26

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> soit un G soit un GG dont l'extrémité amino-terminale est libre, alkylée, acylée, notamment acétylée, ou comporte un groupe de marquage comme le groupe biotinyle.

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> soit un C, auquel cas X en position 2 = X en 9, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X en 2 est capable de former un pont lactame avec X en 4, l'un de X en 2 ou X en 9 étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> soit un C, auquel cas X en position 2 = X en 9, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X en 2 est capable de former un pont lactame avec X en 9, l'un de X en 2 ou X en 9 étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> soit un C, auquel cas X en position 2 = X en 9, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X en 2 est capable de former un pont lactame avec X en 4, l'un de X en 2 ou X en 9 étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> soit un motif R, soit un motif K

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> soit un motif R, soit un motif K

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> soit un motif R, soit un motif K

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> est un acide aminé aliphatique dont l'extrémité C-terminale est amidée.

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (6)..(6)

&lt;223&gt; soit un motif M, soit un motif nor-Leucine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (10)..(10)

&lt;223&gt; soit un motif, soit une succession de deux motifs di-, tri- ou tetra-peptidiques composée de G ou d'une combinaison de G et de S, comme GG, GGG, GGGG, GGS, GGGS, GGSGGS, ou encore X en 5 est un motif C dont la chaîne latérale sert de point de liaison covalente avec un groupe 3-nitro-2-pyridinesulfényle ...

&lt;400&gt; 1

Xaa Xaa Arg Gly Asp Xaa Phe Gly Xaa Xaa Leu Leu Phe Ile His Phe  
1 5 10 15Xaa Ile Gly Ser Xaa His Ser Xaa Ile Xaa  
20 25

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human VIH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; DISULFID

&lt;222&gt; (3)..(10)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 2

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 3

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Arg Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 4

<211> 27

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 4

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Phe Ile His  
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 5

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 5

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Ser Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 6

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 6

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Lys Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 7

<211> 29

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (19)..(19)

&lt;223&gt; NR représentant un motif N-alkylarginine

&lt;400&gt; 7

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Asn Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human VIH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; DISULFID

&lt;222&gt; (3)..(10)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 8

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Ser Arg  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human VIH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; DISULFID

&lt;222&gt; (3)..(10)

&lt;223&gt;

<400> 9

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Ser Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 10

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(9)

<223>

<400> 10

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Arg  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupe acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupe acide, et l'autre porte une amine

<400> 11

xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly xaa  
1 5

<210> 12

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 12

Gly Gly xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Cys Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 13

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x en 3 et x en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> x en 3 et x en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 13

Gly Gly xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

Phe Phe Arg Ile Gly Cys Arg Phe Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 14

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x en 3 et x en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> x en 3 et x en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 14

Gly Gly xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 15

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un  
groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un  
groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 15

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Arg Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 16

<211> 27

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un  
groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 16

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Phe Ile His  
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 17

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 17

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Ser Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 18

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 18

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Lys Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 19

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> NR représentant un motif N-alkylarginine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 19

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 20

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 20

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly xaa Gly Gly Leu Leu Ser Arg  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 21

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 21

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Ser Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 22

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 22

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Arg  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 23

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un  
groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un  
groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 23

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 24

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

&lt;223&gt;

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (28)..(28)

&lt;223&gt; AMIDATION

&lt;400&gt; 24

Gly Gly Cys Arg Ala Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human VIH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (28)..(28)

&lt;223&gt; AMIDATION

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; DISULFID

&lt;222&gt; (3)..(10)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 25

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile  
1 5 10 15

His Phe Ala Ile Gly Ser Arg His Ser Ala Ile Gly  
20 25

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 27

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (27)..(27)

<223> AMIDATION

<400> 26

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Gly Leu Leu Phe Ile His  
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
20 25

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16)..(16)

<223>

<400> 27

Leu Leu Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly  
1 5 10 15

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12)..(12)

<223>

<400> 28

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly  
1 5 10

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12)..(12)

<223>

<400> 29

Gly Gly Cys Arg Ala Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly  
1 5 10

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (12)..(12)

<223>

<400> 30

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly  
1 5 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/002422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K38/00 C07K14/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data, INSPEC, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>KAWAGUCHI MICHIA ET AL: "A novel synthetic Arg-Gly-Asp-containing peptide cyclo(-RGDfbdV-) is the potent inhibitor of angiogenesis" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 288, no. 3, 2 November 2001 (2001-11-02), pages 711-717, XP002274582 &amp; ISSN: 0006-291X whole document, in particular on page 713 right col. and table 1, and page 714-715</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

10 February 2005

18/02/2005

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Vix, 0

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/002422

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KUMAR C CHANDRA: "Integrin alphabeta3 as a therapeutic target for blocking tumor-induced angiogenesis." CURRENT DRUG TARGETS, vol. 4, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 123-131, XP0009027835 & ISSN: 1389-4501 the whole document	1-12
Y	WESTLIN W F: "Integrins as targets of angiogenesis inhibition." CANCER JOURNAL (SUDBURY, MASS.) 2001 NOV-DEC, vol. 7 Suppl 3, November 2001 (2001-11), pages S139-S143, XP0009027919 ISSN: 1528-9117 the whole document	1-12
Y	WO 00/49038 A (SCHUBERT, ULRICH; HENKLEIN, PETER; WRAY, VICTOR) 24 August 2000 (2000-08-24) Some peptides in the application contain part of the claimed peptide motifs as in claim 1, for instance SEQ ID N°3 shows 100% identity with SEQ ID N°12 over 16aa overlap the whole document	1-4
A	RUEGG C ET AL: "Vascular integrins: Pleiotropic adhesion and signaling molecules in vascular homeostasis and angiogenesis." CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, vol. 60, no. 6, June 2003 (2003-06), pages 1135-1157, XP0001180259 & ISSN: 1420-682X in particular pages 1143-45 the whole document	1-12
A	COSTANTINI P ET AL: "Mitochondrion as a novel target of anticancer chemotherapy." JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE. 5 JUL 2000, vol. 92, no. 13, 5 July 2000 (2000-07-05), pages 1042-1053, XP0009008236 ISSN: 0027-8874 the whole document	8

-/-

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/002422

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SCHRAA ASTRID J ET AL: "Endothelial cells internalize and degrade RGD-modified proteins developed for tumor vasculature targeting."          JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE : OFFICIAL JOURNAL OF THE CONTROLLED RELEASE SOCIETY.          4 OCT 2002,          vol. 83, no. 2,          4 October 2002 (2002-10-04), pages 241-251, XP0004383634          ISSN: 0168-3659          the whole document</p> <hr/>	1-12
A	<p>WO 01/92542 A (ICH PRODUCTIONS LTD ; HART STEPHEN LEWIS (GB))          6 December 2001 (2001-12-06)          en particulier revendications 12-18</p> <hr/>	1-12
A	<p>HAUBNER R ET AL: "STEREOISOMERIC PEPTIDE LIBRARIES AND PEPTIDOMIMETICS FOR DESIGNING SELECTIVE INHIBITORS OF THE ALPHAVBETA3 INTEGRIN FOR A NEW CANCER THERAPY"          ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE,          vol. 36, 1997, pages 1375-1389,          XP001008836          ISSN: 0570-0833          the whole document</p> <hr/>	1-12
P,X	<p>WO 2004/031768 A (THERAPTOSIS S.A;          JACOTOT, ETIENNE; LECOEUR, HERVE;          REBOUILLAT, DOMINIQ)          15 April 2004 (2004-04-15)          peptide sequence 5 is 96% identical to SEQ ID N°7, and 100% identical to SEQ ID N°1          the whole document</p> <hr/>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR2004/002422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0049038	A 24-08-2000	CA 2356390 A1 DE 19908752 A1 DE 19908766 A1 WO 0049038 A2 EP 1155035 A2 JP 2002540768 T		17-02-2003 31-08-2000 31-08-2000 24-08-2000 21-11-2001 03-12-2002
WO 0192542	A 06-12-2001	AU 5865901 A AU 6046701 A CA 2410419 A1 EP 1285081 A2 WO 0192542 A2 WO 0192543 A2 JP 2003534804 T US 2004014217 A1		11-12-2001 11-12-2001 06-12-2001 26-02-2003 06-12-2001 06-12-2001 25-11-2003 22-01-2004
WO 2004031768	A 15-04-2004	WO 2004031768 A2		15-04-2004

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR2004/002422

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K38/00 C07K14/00 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data, INSPEC, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>KAWAGUCHI MICHIA ET AL: "A novel synthetic Arg-Gly-Asp-containing peptide cyclo(-RGDfbdV-) is the potent inhibitor of angiogenesis" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 288, no. 3, 2 novembre 2001 (2001-11-02), pages 711-717, XP002274582 &amp; ISSN: 0006-291X whole document, in particular on page 713 right col. and table 1, and page 714-715</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-12

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant lever un doute sur une revendication de priorité ou clé pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 février 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/02/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Vix, 0

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°	PCT/FR2004/002422
---------------------------	-------------------

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>KUMAR C CHANDRA: "Integrin alphavbeta3 as a therapeutic target for blocking tumor-induced angiogenesis." CURRENT DRUG TARGETS, vol. 4, no. 2, février 2003 (2003-02), pages 123-131, XP0009027835 &amp; ISSN: 1389-4501 le document en entier</p> <p>WESTLIN W F: "Integrins as targets of angiogenesis inhibition." CANCER JOURNAL (SUDBURY, MASS.) 2001 NOV-DEC, vol. 7 Suppl 3, novembre 2001 (2001-11), pages S139-S143, XP0009027919 ISSN: 1528-9117 le document en entier</p>	1-12
Y	<p>WO 00/49038 A (SCHUBERT, ULRICH; HENKLEIN, PETER; WRAY, VICTOR) 24 aout 2000 (2000-08-24) Some peptides in the application contain part of the claimed peptide motifs as in claim 1, for instance SEQ ID N°3 shows 100% identity with SEQ ID N°12 over 16aa overlap le document en entier</p>	1-4
A	<p>RUEGG C ET AL: "Vascular integrins: Pleiotropic adhesion and signaling molecules in vascular homeostasis and angiogenesis." CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, vol. 60, no. 6, juin 2003 (2003-06), pages 1135-1157, XP0001180259 &amp; ISSN: 1420-682X in particular pages 1143-45 le document en entier</p>	1-12
A	<p>COSTANTINI P ET AL: "Mitochondrion as a novel target of anticancer chemotherapy." JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE. 5 JUL 2000, vol. 92, no. 13, 5 juillet 2000 (2000-07-05), pages 1042-1053, XP0009008236 ISSN: 0027-8874 le document en entier</p>	8
		-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR2004/002422

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>SCHRAA ASTRID J ET AL: "Endothelial cells internalize and degrade RGD-modified proteins developed for tumor vasculature targeting."          JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE : OFFICIAL JOURNAL OF THE CONTROLLED RELEASE SOCIETY.          4 OCT 2002,          vol. 83, no. 2,          4 octobre 2002 (2002-10-04), pages 241-251, XP0004383634          ISSN: 0168-3659          le document en entier</p> <p>_____</p> <p>WO 01/92542 A (ICH PRODUCTIONS LTD ; HART STEPHEN LEWIS (GB))          6 décembre 2001 (2001-12-06)          en particulier revendications 12-18</p> <p>_____</p> <p>HAUBNER R ET AL: "STEREOISOMERIC PEPTIDE LIBRARIES AND PEPTIDOMIMETICS FOR DESIGNING SELECTIVE INHIBITORS OF THE ALPHAVBETA3 INTEGRIN FOR A NEW CANCER THERAPY"          ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE,          vol. 36, 1997, pages 1375-1389,          XP001008836          ISSN: 0570-0833          le document en entier</p> <p>_____</p> <p>WO 2004/031768 A (THERAPTOSIS S.A;          JACOTOT, ETIENNE; LECOEUR, HERVE;          REBOUILLET, DOMINIQUE)          15 avril 2004 (2004-04-15)          peptide sequence 5 is 96% identical to SEQ ID N°7, and 100% identical to SEQ ID N°1          le document en entier</p> <p>_____</p>	1-12
A		1-12
A		1-12
P,X		1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No  
PCT/FR2004/002422

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0049038	A	24-08-2000	CA	2356390 A1	17-02-2003
			DE	19908752 A1	31-08-2000
			DE	19908766 A1	31-08-2000
			WO	0049038 A2	24-08-2000
			EP	1155035 A2	21-11-2001
			JP	2002540768 T	03-12-2002
WO 0192542	A	06-12-2001	AU	5865901 A	11-12-2001
			AU	6046701 A	11-12-2001
			CA	2410419 A1	06-12-2001
			EP	1285081 A2	26-02-2003
			WO	0192542 A2	06-12-2001
			WO	0192543 A2	06-12-2001
			JP	2003534804 T	25-11-2003
			US	2004014217 A1	22-01-2004
WO 2004031768	A	15-04-2004	WO	2004031768 A2	15-04-2004